

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

1-(PYRI(MI)DYL-(2))-HYDROXY-PYRAZOLE MICROBICIDES

1-(PYRI(MI)DYL-(2))-HYDROXY-PYRAZOLE MICROBICIDES

Patent Number: ☐ US5175176

Publication
date: 1992-12-29

Inventor(s): FRIE MONIKA (DE); SASSE KLAUS (DE); PAULUS WILFRIED (DE);
WACHTLER PETER (DE); LUDWIG GEORG-WILHELM (DE); SCHMITT
HANS-GEORG (DE); SCHWAMBORN MICHAEL (DE)

Applicant(s):: BAYER AG (DE)

Requested
Patent: ☐ DE4023488

Application
Number: US19910731680 19910717

Priority
Number(s): DE19904023488 19900724

IPC
Classification: A01N43/56 ; C07D401/04

EC
Classification: A01N43/56, C07D401/04, C07D403/04

EC
Classification: A01N43/56 ; C07D401/04+231+213 ; C07D403/04+239B+231

Equivalents: ☐ EP0469357, ☐ JP4234385

Abstract

The invention relates to the use of certain 1-[2-pyri(mi)dy]-5-hydroxy-pyrazoles which are characterized by formula (I) given in the description, as microbicides for the protection of industrial materials, and to certain novel 1-[2-pyri(mi)dy]-5-hydroxy-pyrazoles which are characterized by formula (II) given in the description.



19 BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift

10 DE 40 23 488 A 1

21 Aktenzeichen: P 40 23 488.6
22 Anmeldetag: 24. 7. 90
43 Offenlegungstag: 30. 1. 92

51 Int. Cl.⁵:
C 07 D 401/04
C 07 D 403/04
C 07 D 405/14
A 01 N 43/56
// (C07D 231/14,
213:76)C07D 239:42,
317:48 (C07D 213/76,
231:54) (C07D
239/42,231:54)

DE 40 23 488 A 1

71 Anmelder:
Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

72 Erfinder:
Sasse, Klaus, Dipl.-Chem. Dr., 5060
Bergisch-Gladbach, DE; Schwamborn, Michael,
Dipl.-Chem. Dr.; Wachtler, Peter, Dipl.-Chem. Dr.,
5000 Köln, DE; Frie, Monika, Dipl.-Chem. Dr., 5068
Odenthal, DE; Ludwig, Georg-Wilhelm, Dipl.-Chem.
Dr.; Paulus, Wilfried, Dipl.-Chem. Dr.; Schmitt,
Hans-Georg, Dipl.-Chem. Dr., 4150 Krefeld, DE

54 1-[Pyri(mi)dyl-(2)]-5-hydroxy-pyrazol-Mikrobizide

57 Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter, durch
die in der Beschreibung angegebene Formel (I) charakteri-
sierte 1-[Pyri(mi)dyl-(2)]-5-hydroxy-pyrazole als Mikrobizide
für den Schutz technischer Materialien und bestimmte neue,
durch die in der Beschreibung angegebene Formel (II)
charakterisierte 1-[Pyri(mi)dyl-(2)]-5-hydroxy-pyrazole.

DE 40 23 488 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter 1-[Pyri(mi)dy]-(2)-5-hydroxy-pyrazole als Mikrobizide für den Schutz technischer Materialien und bestimmte neue 1-[Pyri(mi)dy]-(2)-5-hydroxy-pyrazole.

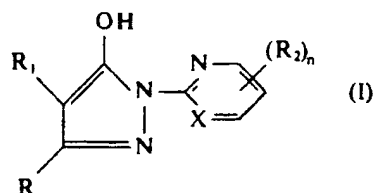
Aus der US-A 46 63 327 sind 1-Hetaryl-4-aryl-pyrazolin-5-one, z. B. 1-[Pyri(mi)dy]-(2)-4-phenyl-pyrazolin-5-one und deren mikrobizide Eigenschaften bekannt. Da die Verbindungen jedoch farbig sind und bei ihrer Einarbeitung in technische Materialien, z. B. Anstrichmittel und Kunststoffe, zu Verfärbungen führen, sind sie trotz ihrer guten mikrobiziden Eigenschaften im Materialschutz nicht verwendbar.

In der veröffentlichten japanischen Anmeldung JA-A 62/1 49 617 (CA Vol. 108, 11 247 k) sind ferner 1-Hetaryl-pyrazolin-5-one, z. B. 1-[Pyri(mi)dy]-(2)-pyrazolin-5-one und ihre Verwendung als Pharmazeutika beschrieben.

Bislang werden zur fungiziden Ausrüstung von Kunststoffen noch arsenorganische Verbindungen eingesetzt, obgleich der Ersatz dieser Verbindungen und auch der noch in Anstrichmitteln verwendeten quecksilberorganischen Verbindungen aus ökotoxikologischen Gründen sehr erwünscht ist. Bislang wurden jedoch noch keine ökotoxikologisch günstigeren Verbindungen gefunden, die die hohen Anforderungen erfüllen, die an für die mikrobizide Ausrüstung von Kunststoffen verwendbaren Mikrobizide gestellt werden müssen. Solche Mikrobizide müssen nämlich zusätzlich zu einer guten mikrobiziden Wirksamkeit auch noch eine hohe Temperaturbeständigkeit aufweisen und dürfen außerdem die Eigenschaften der Kunststoffe nicht beeinträchtigen.

Es wurde jetzt gefunden, daß 1-[Pyri(mi)dy]-(2)-5-hydroxy-pyrazole einer bestimmten Formel in Kunststoffen und Anstrichmitteln eine mikrobizide Wirkung aufweisen, die der der arsenorganischen und quecksilberorganischen Verbindungen gleichkommt und die außerdem die erforderliche thermische Stabilität besitzen und die weiterhin die Bedingungen erfüllen, ökotoxikologisch unbedenklich zu sein und die Eigenschaften, z. B. Farbe und Elastizität der mit ihnen ausgerüsteten Kunststoffe, Anstrichmittel und Anstriche nicht zu beeinträchtigen.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von 1-[Pyri(mi)dy]-(2)-5-hydroxy-pyrazolen der Formel



in der

R für Wasserstoff, oder eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Aralkyl- oder Alkoxygruppe steht,

R₁ Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Aralkoxy-, Aralkylmercapto-, Aryloxy-, Arylmercapto-, Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe steht, oder R₁ zusammen mit R einen zweiwertigen, 3 bis 6 C-Atome in der Kette aufweisenden Alk(en)ylen-Rest bilden,

R₂ für Halogen, Nitro, Cyan oder eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe steht,

n Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet, wobei R₂ für gleiche oder verschiedene Reste stehen kann, wenn n 2 oder 3 ist und

X für CH oder N steht,

als Mikrobizide zum Schutz technischer Materialien.

Bevorzugt werden solche 1-[Pyri(mi)dy]-(2)-5-hydroxy-pyrazole der Formel (I) verwendet, in der

X die unter Formel (I) angegebene Bedeutung hat,

n Null ist und

R für Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl und

R₁ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Alkoxy, Aralkylmercapto oder Alkoxy-carbonyl stehen.

Besonders bevorzugt werden solche 1-[Pyri(mi)dy]-(2)-5-hydroxy-pyrazole der Formel (I), in der

X die unter Formel (I) angegebene Bedeutung hat,

n Null ist und

R für Wasserstoff, C₆-C₁₂-Alkyl oder Benzyl und

R₁ für Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₅-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl oder Benzylmercapto stehen.

Ganz besonders bevorzugt sind die 1-[Pyri(mi)dy]-(2)-5-hydroxy-pyrazole der Formel (I), wenn in dieser

X für CH steht,

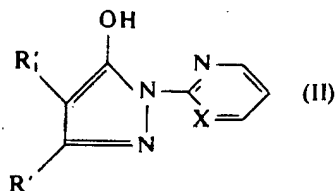
n Null ist und

R Wasserstoff und

R₁ C₁-C₄-Alkyl, Benzyl, Chlorbenzyl oder Ethoxy-carbonyl bedeuten.

Von den erfindungsgemäß zu verwendenden 1-[Pyri(mi)dy]-(2)-5-hydroxy-pyrazolen sind die Verbindungen der Formel (II) neu.

Die Erfindung betrifft daher auch neue 1-[Pyri(mi)dy]-(2)-5-hydroxy-pyrazole der Formel



in der

X für CH oder N steht,

R' für Wasserstoff, oder eine gegebenenfalls substituierte C₆—C₁₀-Alkyl-, Aralkyl- oder Alkoxygruppe steht,

R₁ Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte C₆—C₁₂-Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Aralkoxy-, Aralkylmercapto-, Aryloxy-, Arylmercapto-, Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe steht, oder R₁ zusammen mit R einen zweiwertigen, 3 bis 6 C-Atome in der Kette aufweisenden Alk(en)ylen-Rest bildet,

mit der Maßgabe, daß R' und R₁ nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen.

Typische Vertreter der erfindungsgemäß verwendbaren Pyrazole der Formel (I) und der erfindungsgemäßen Pyrazole der Formel (II) sind in den Beispielen aufgeführt.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Pyrazole der Formel (I) und die erfindungsgemäßen neuen Pyrazole der Formel (II) können auch in ihrer tautomeren Pyrazolin-5-on-Form vorliegen.

Als gegebenenfalls substituierte Alkylreste seien für R und R₁ genannt: C₁—C₁₂-Alkylgruppen wie Methyl-, Ethyl-, n- und i-Propyl-, n-Butyl-, i-Pentyl-, Hexyl-, i-Octyl-, n-Decyl und n-Dodecyl; als Substituenten kommen für diese Alkylreste vor allem Halogenatome, vorzugsweise Chlor oder Fluor, ferner C₁—C₄-Alkoxy und C₁—C₆-Alkoxy-carbonylgruppen in Betracht. Vertreter der substituierten Alkylreste sind beispielsweise der Difluormethyl-, Trifluormethyl- und der Monochlordifluormethylrest, ferner der Methoxymethyl- und der Methoxycarbonylmethyl- und der Ethoxycarbonylmethylrest.

Für R, R₁, R' und R₁' seien genannt:

Als gegebenenfalls substituierte Aralkylgruppen der Benzyl-, α-Methylbenzyl-, α,α-Dimethylbenzyl-, 2-Phenylethyl- und der α- und β-Naphthylmethyl-Rest und durch Halogen, insbesondere Chlor und Fluor, C₁—C₄-Alkyl, insbesondere Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Difluorchlormethyl-, Difluormethyl- und Trichlormethyl-, durch C₁—C₄-Alkoxy, insbesondere Methoxy-, Ethoxy-, Trifluormethoxy-, Difluorchlormethoxy- und Difluormethoxy-, C₁—C₄-Alkylmercapto wie Methylmercapto-, Trifluormethylmercapto-, Difluorchlormethylmercapto-, Nitro und/oder Cyano substituierte Benzylreste.

Als gegebenenfalls substituierte Alkoxygruppen:

C₁—C₁₂-Alkoxygruppen wie die Methoxy-, Ethoxy-, Butoxy- und Hexoxygruppe.

Für R₁ und R₁' seien genannt:

Als gegebenenfalls substituierte Alkenylgruppe die Allylgruppe;

als gegebenenfalls substituierte Alkynylgruppen die Propinyl-, 1-Iod-propinyl- und die 3,3-Dimethylpropinylgruppe;

als gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppen C₃—C₇-Cycloalkylgruppen, insbesondere durch C₁—C₄-Alkylgruppen oder Halogen substituierte Cyclohexylreste wie der Cyclohexylrest, der Methylcyclohexyl-, der Dimethylcyclohexyl- und der 1,3,3-Trimethylcyclohexyl- und der 3-Chlorcyclohexylrest;

als gegebenenfalls substituierte Alkylmercaptogruppen durch Halogen substituierte C₁—C₂-Alkylmercaptogruppen wie die Methylmercapto-, Trifluormethylmercapto-, Difluormethylmercapto- und die Difluorchlormethylmercaptogruppe;

als Aralkoxygruppen die Benzyloxygruppe und durch Halogen und C₁—C₄-Alkylreste substituierte Benzyloxygruppen;

als Aralkylmercaptogruppen die Benzylmercaptogruppe und die durch Halogen und/oder C₁—C₄-Alkyl substituierten Benzylmercaptogruppen;

als Aryloxygruppen die Phenoxygruppe und durch Halogen, C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₂-Halogenalkyl, Cyan, Nitro, Trifluormethyl-, Difluormethyl- und substituierte Phenoxygruppen;

als Arylmercaptogruppen die Phenylmercaptogruppe und die durch Halogen, C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₂-Halogenalkyl, Cyan und Nitro substituierte Phenylmercaptogruppe;

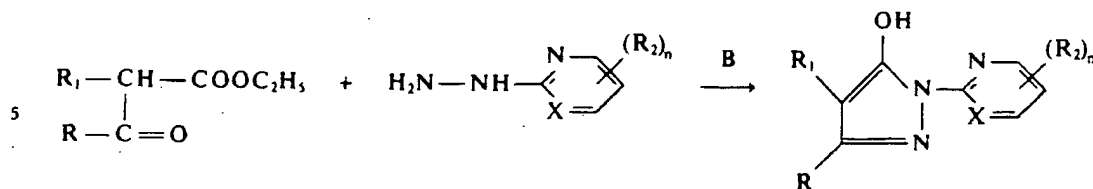
als Alkoxy-carbonylgruppen C₁—C₆-Alkoxy-carbonylgruppen wie die Methoxycarbonyl- und Ethoxycarbonylgruppe;

als Aminocarbonylgruppe die Carbonamid-, N-Methylcarbonamid- und N,N-Dimethylaminocarbonamidgruppe;

als 3 bis 6 C-Atome in der Kette aufweisende Alk(en)ylen-Reste der Ethylen-, Propylen-1,3-, Butylen-1,4- und der Butadien-(1,4)ylen-1,4-Rest.

Für R₂ seien als gegebenenfalls substituierte Alkylreste C₁—C₄-Alkyl-, C₁—C₂-Halogenalkylreste wie der Methyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl- und Difluorchlormethylrest genannt.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Pyrazole der Formel (I) und die erfindungsgemäßen neuen Pyrazoline der Formel (II) sind nach an sich bekannten, z. B. in den Chem. Ber. 38 (1905) 2104; Bull. Soc. Chim. France 1967, 3780—92 beschriebenen Kondensationsreaktionen herstellbar. Diese Kondensationsreaktionen verlaufen nach folgendem Reaktionsschema:



Die Kondensation kann gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt werden; als Lösungsmittel haben sich vor allem Alkohole wie Ethanol oder aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol bewährt.

Zur Erleichterung der Ringschlußreaktion setzt man vorteilhafterweise Basen wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Kalium-tert.-butylat zu.

Die Kondensation kann innerhalb eines größeren Temperaturbereichs ausgeführt werden. Für die zuerst ablaufende Hydrazonbildung kann bei Temperaturen von 20 bis 110°C gearbeitet werden, vorzugsweise zwischen 60 und 90°C. Die nach der Basenzugabe ablaufende Cyclokondensationsreaktion kann bei Temperaturen von 20 bis 100°, vorzugsweise 20 bis 40°C vorgenommen werden. Da die Basenzugabe in manchen Fällen exotherm verläuft, kann ein Kühlen bei diesem Reaktionsschritt erforderlich sein.

Die 1-[Pyri(mi)dy]-(2)-5-hydroxy-pyrazole werden nach bekannten Methoden aus den Reaktionsgemischen isoliert. Man geht im allgemeinen so vor, daß man die Reaktionsgemische vom Lösungsmittel befreit und den Rückstand mit wäßriger Salzsäure behandelt. Die dabei ausfallenden Pyrazole werden durch Absaugen abgetrennt. Es ist jedoch auch möglich, das Reaktionsgemisch unmittelbar in einen großen Überschuß verdünnter Salzsäure einzugießen und die als Niederschlag sich abscheidenden Pyrazole abzufiltrieren.

Die für die Kondensationsreaktion benötigten Ausgangsverbindungen, gegebenenfalls in α -Stellung substituierte β -Ketocarbonsäureester und 2-Hydrazinopyri(mi)dine, sind entweder bekannte Verbindungen oder aber können in Analogie zu den bekannten Verbindungen nach vorbeschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Bei den erfindungsgemäß zu schützenden technischen Materialien handelt es sich um nicht lebende Materialien, die für die Verwendung in der Technik zubereitet worden sind. Beispielsweise können technische Materialien, die durch erfindungsgemäße Wirkstoffe vor mikrobieller Veränderung oder Zerstörung geschützt werden sollten, Klebstoffe, Leime, Papier und Karton, Textilien, Leder, Holz, Anstrichmittel, Kunststoffe und Kunststoffartikel, Kühlschmierstoffe und andere Materialien sein, die von Mikroorganismen befallen oder zersetzt werden können. Im Rahmen der zu schützenden Materialien seien auch Teile von Produktionsanlagen, beispielsweise Kühlwasserkreisläufe, genannt, deren Funktion durch Vermehrung von Mikroorganismen beeinträchtigt werden kann. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung seien als technische Materialien vorzugsweise Anstrichmittel, Kunststoffe und Kunststoffartikel genannt.

Als Mikroorganismen, die einen Abbau oder eine Veränderung der technischen Materialien bewirken können, seien beispielsweise Bakterien, Pilze, Hefen, Algen und Schleimorganismen genannt. Vorzugsweise wirken die erfindungsgemäßen Wirkstoffe gegen Pilze, insbesondere Schimmelpilze sowie Holz dauerhaft verfärbende und holzzerstörende Pilze.

Es seien beispielsweise Mikroorganismen der folgenden Gattungen genannt:

Alternaria, wie *Alternaria tenuis*,
 Aspergillus, wie *Aspergillus niger*,
 Chaetomium, wie *Chaetomium globosum*,
 Coniophora, wie *Coniophora puteana*,
 Lentinus, wie *Lentinus tigrinus*,
 Penicillium, wie *Penicillium glaucum*,
 Polyporus, wie *Polyporus versicolor*,
 Aureobasidium, wie *Aureobasidium pullulans*,
 Sclerophoma, wie *Sclerophoma pityophila*,
 Trichoderma, wie *Trichoderma viride*,
 Escherichia, wie *Escherichia coli*,
 Pseudomonas, wie *Pseudomonas aeruginosa*,
 Staphylococcus, wie *Staphylococcus aureus*.

Je nach Anwendungsgebiet können die erfindungsgemäß zu verwendenden Wirkstoffe in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Pulver, Pasten und Granulate.

Diese können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, z. B. durch Vermischen der Wirkstoffe mit einem Streckmittel, das aus flüssigem Lösungsmittel und/oder festen Trägerstoffen besteht, gegebenenfalls unter Verwendung von oberflächenaktiven Mitteln, wie Emulgatoren und/oder Dispergiermitteln, wobei gegebenenfalls im Falle der Benutzung von Wasser als Streckmittel organische Lösungsmittel wie Alkohole als Hilfsmittel verwendet werden können.

Flüssige Lösungsmittel für die Wirkstoffe können beispielsweise Wasser, Alkohole, wie niedere aliphatische Alkohole, vorzugsweise Ethanol oder Isopropanol, oder Benzylalkohol, Ketone, wie Aceton oder Methylethylketon, flüssige Kohlenwasserstoffe, wie Benzinfraktionen, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie 1,2-Dichlorethan, sein.

Die zum Schutz technischer Materialien verwendeten mikrobiziden Mittel enthalten die Wirkstoffe im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 95 Gew.-%, bevorzugt von 10 bis 75 Gew.-%.

Die Anwendungskonzentrationen der erfindungsgemäß zu verwendenden Wirkstoffe richten sich nach der

Art und dem Vorkommen der zu bekämpfenden Mikroorganismen, sowie nach der Zusammensetzung des zu schützenden Materials. Die optimale Einsatzmenge kann durch Testreihen ermittelt werden. Im allgemeinen liegen die Anwendungskonzentrationen im Bereich von 0,001 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise von 0,05 bis 1,0 Gew.-%, bezogen auf das zu schützende Material.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Wirkstoffe können auch in Mischung mit anderen bekannten Wirkstoffen angewendet werden. Beispielsweise seien die folgenden Wirkstoffe genannt: Benzylalkoholmono(poly)hemiformal und andere Formaldehyd abspaltende Verbindungen, Benzimidazolyl-methylcarbamate, Tetramethylthiuramdisulfid, Zinksalze von Dialkyldithiocarbamaten, 2,4,5,6-Tetrachlorisophthalonitril, Thiazolylbenzimidazol, Mercaptobenzthiazol, 2-Thiocyanatomethylthiobenzthiazol, Methylenbisthiocyanat, Phenolderivate, wie 2-Phenylphenol, (2,2'-Dihydroxy-5,5'-dichlor)-diphenylmethan und 3-Methyl-4-chlor-phenol, Organozinnverbindungen, N-Trihalogenmethylthio-verbindungen, wie Folpet, Fluorfolpet und Dichlorfluanid, Azolfungizide wie Triadimefon, Triadimenol und Bitertanol.

Beispiele

Beispiel 1

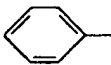
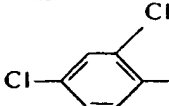
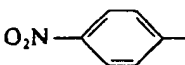
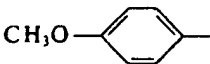
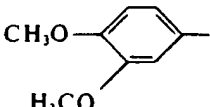
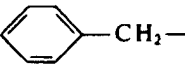
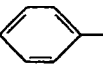
Ein Gemisch aus 7,2 g Propionylessigsäureethylester, 5,4 g 2-Hydrazinopyridin und 200 ml Ethanol wird unter Rühren 3 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf 20 bis 30°C abgekühlt und unter Rühren mit 5,8 g Kalium-tert.-butylat versetzt. Nach 10stündigem Rühren wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 200 ml Wasser versetzt und durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 eingestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt und nach dem Trocknen aus Alkohol umkristallisiert.

Es werden 5,2 g (= 55,1% der Theorie) 1-[Pyridyl-(2)]-3-ethyl-5-hydroxy-pyrazol erhalten.
Fp.: 189°C.

In gleicher Weise wurden aus den entsprechenden Acylessigsäureethylestern die in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführten, in 3-Stellung substituierten 1-[Pyri(mi)dy]-(2)]-5-hydroxy-pyrazole erhalten.

Die in Form von Ölen anfallenden Pyrazole wurden durch ihren durch NMR bestimmten δ -Wert des Pyrazol-H gekennzeichnet.

Tabelle 1

Beispiel	R	X	Physikalische Kenngrößen
2	CH ₃	N	$\delta = 5,38$ ppm
3	CF ₃	CH	$\delta = 5,85$ ppm
4	t-Butyl	CH	$\delta = 5,47$ ppm
5	CH ₃ OCH ₂	CH	$\delta = 5,57$ ppm
6	iC ₃ H ₇	CH	$\delta = 5,42$ ppm
7	C ₈ H ₁₄	CH	$\delta = 5,42$ ppm
8	C ₁₀ H ₂₁	CH	$\delta = 5,42$ ppm
9		CH	$\delta = 5,92$ ppm
10		CH	Fp. = 124–125° C
11		CH	$\delta = 5,96$ ppm
12		CH	$\delta = 6,06$ ppm
13		CH	$\delta = 6,06$ ppm
14		CH	$\delta = 5,32$ ppm
15	CH ₃ —	N	M [®] = 176
16		N	Fp. = 146–49° C

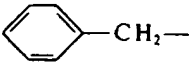
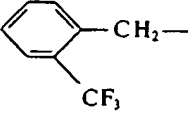
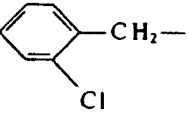
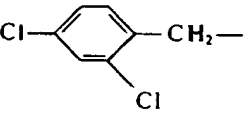
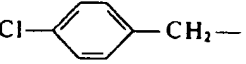
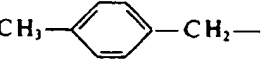

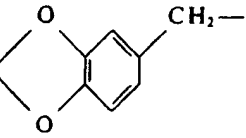
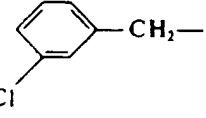
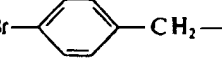
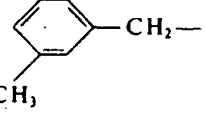
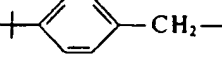
Beispiel 17

Ein Gemisch aus 24,9 g α -Formyl-octansäureethylester (73%ig), 9,8 g 2-Hydrazinopyridin und 200 ml Ethanol wird unter Rühren 3 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf 20 bis 30° C abgekühlt und unter Rühren portionsweise mit 10,4 g Kalium-tert.-butylat versetzt. Nach 10stündigem Rühren wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 200 ml Wasser versetzt und mit Salzsäure auf einen pH-Wert 1 eingestellt. Das sich abscheidende Öl wird mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der Methylenchloridlösung über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

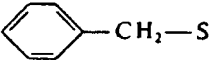
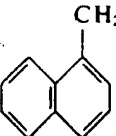
Es werden 12,1 g (= 54,8% der Theorie) 1-[Pyridyl-(2)]-4-hexyl-5-hydroxy-pyrazol in Form eines gelben, langsam kristallisierenden Öles erhalten.
Fp.: 37–38° C.

In gleicher Weise wurden aus den entsprechenden α -Formyl-Carbonsäureethylestern die in der nachstehenden Tabelle 2 aufgeführten, in 4-Stellung substituierten 1-[Pyri(mi)dy]-(2)]-5-hydroxy-pyrazole erhalten.

Tabelle 2

Beispiel	R ₁	X	Physikalische Kenngrößen	
18	CH ₃	CH	δ = 7,35 ppm	5
19	C ₂ H ₅	CH	δ = 7,35 ppm	
20	i-C ₃ H ₇	CH	δ = 7,48 ppm	10
21	n-C ₄ H ₉	CH	δ = 7,36 ppm	
22	C ₁₀ H ₂₁	CH	δ = 7,50 ppm	
23	i-C ₃ H ₁₁	CH	δ = 7,52 ppm	15
24	CH ₃	N	δ = 7,51 ppm	
25	C ₂ H ₅	N	δ = 7,50 ppm	
26	n-C ₄ H ₉	N	δ = 7,41 ppm	20
27		—CH	δ = 7,35 ppm	
28		—CH	δ = 7,33 ppm	25
29		—CH	δ = 7,30 ppm	30
30		—CH	δ = 7,28 ppm	35
31		—CH	δ = 7,32 ppm	40
32		—CH	δ = 7,33 ppm	
33		CH	Fp. = 70–71° C	45
34		CH	Fp. = 156–157° C	50
35		CH	Fp. = 67–68° C	55
36		CH	δ = 7,28 ppm	60
37		CH	Fp. = 60–61° C	65
38		CH	δ = 7,22 ppm	

Beispiel	R ₁	X	Physikalische Kenngrößen
5 39		N	Fp. = 110° C
10 40		N	δ = 7,50 ppm
15 41		N	δ = 7,42 ppm
20 42		N	Fp. = 110-12° C
25 43		N	Fp. = 102-103° C
30 44		N	Fp. = 192-94° C
35 45		N	δ = 7,37 ppm
40 46		CH	δ = 7,86 ppm
45 47		CH	δ = 7,84 ppm
50 48		CH	δ = 7,85 ppm
55 49		CH	δ = 7,70 ppm
60 50		CH	δ = 7,87 ppm
65 51		N	Fp. = 155-58° C
52		C	δ = 7,61 ppm
53		C	δ = 7,50 ppm
54		C	δ = 7,59 ppm
55		C	δ = 7,86 ppm
56		C	δ = 7,45 ppm

Beispiel	R ₁	X	Physikalische Kenngrößen	
57	C ₂ H ₅ NH—CO—CH ₂ —	C	δ = 7,42 ppm	5
58	C ₂ H ₅ OCO—CH ₂ —	N	δ = 7,62 ppm	
59	C ₆ H ₁₃ —S	CH	δ = 7,30 ppm	10
60	 —S	CH	δ = 7,20 ppm	
61	CH ₃ O—	CH	δ = 7,38 ppm	15
62	C ₄ H ₉ O—	CH	δ = 7,32 ppm	
63	CH ₂ =CH—CH ₂ —	CH	δ = 7,35 ppm	20
64		CH	δ = 7,47 ppm	25


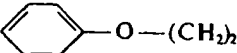
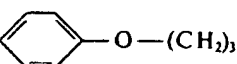

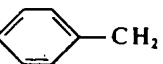
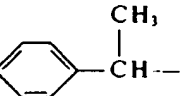
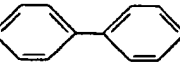
Beispiel 65

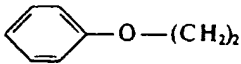
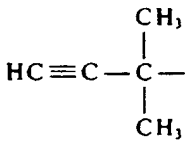
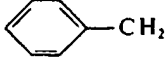

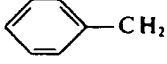
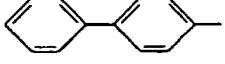
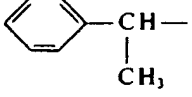
Ein Gemisch aus 14,1 g α-Benzyl-benzoylessigsäureethylester, 5,5 g Hydrazinopyridin und 100 ml Ethanol wird unter Rühren 3 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 20 bis 30°C abgekühlt und unter Rühren portionsweise mit 5,6 g Kalium-tert.-butylat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden bei 20 bis 30°C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 200 ml Wasser versetzt und mit Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 eingestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Isopropanol verrührt.

Es werden 10 g (61,1% der Theorie) 2-[Pyridyl-(2)]-3-phenyl-4-benzyl-5-hydroxy-pyrazol erhalten.
Fp.: 115—116°C.

In gleicher Weise wurden aus den entsprechend substituierten Acylessigsäureethylestern die in der folgenden Tabelle 3 angegebenen, in 3- und 4-Stellung substituierten 1-[Pyri(mi)dy]l-5-hydroxy-pyrazole erhalten.

Tabelle 3

Beispiel	R	R ₁	X	Fp. (°C)
5 66	CH ₃	CH ₃	CH	123,5-26
67	C ₂ H ₅	CH ₃	CH	50-53
10 68	i-C ₃ H ₇	CH ₃	CH	71-1
69	CH ₃	C ₂ H ₅	CH	107-8
15 70	CH ₃	n-C ₄ H ₉	CH	94-7
71	CH ₃	n-C ₆ H ₁₃	CH	42-3
20 72	CH ₃	n-C ₇ H ₁₅	CH	39-40
73	CH ₃	C ₁₂ H ₂₅	CH	47-8
25 74	CH ₃		CH	82-3
75	CH ₃		CH	121-4
30 76	CH ₃		CH	84-7
77	CH ₃	HC≡C-C(CH ₃) ₂ -	CH	57-9
35 78	CH ₃		CH	114-5
40 79	CH ₃		CH	56-63
80	CH ₃		CH	62-4
45 81	CH ₃		CH	153-4
50 82	$R + R_1 = \left[\text{CH}_2 \right]_4$		CH	125-6
55 83	$R + R_1 = \left[\text{CH}_2 \right]_5$		CH	108-10
84	CH ₃	C ₂ H ₅	N	111-3
60 85	C ₂ H ₅	CH ₃	N	109-12
86	i-C ₃ H ₇	CH ₃	N	84-6
65 87	CH ₃	n-C ₄ H ₉	N	88-9
88	CH ₃	n-C ₇ H ₁₅	N	63-5

Beispiel	R	R ₁	X	Fp. (°C)	
89	CH ₃	n-C ₁₂ H ₂₅	N	73-5	5
90	CH ₃		N	121-4	
91	CH ₃		N	108-11	10
92	CH ₃		N	78-83	15
93			N	155-61	20
94	CH ₃		N	198-201	25
95	CH ₃		N	86-87	
96	$R + R_1 = \left[\text{CH}_2 \right]_4$		N	192-6	30

Anwendungsbeispiele

Beispiel A

Zum Nachweis der Wirksamkeit gegen Pilze wurden die minimalen Hemm-Konzentrationen (MHK) der erfindungsgemäßen Wirkstoffe bestimmt:

Ein Agar, der aus Bierwürze und Pepton hergestellt wird, wird mit erfindungsgemäßen Wirkstoffen in Konzentrationen von 0,1 mg/l bis 5000 mg/l versetzt. Nach Erstarren des Agars erfolgt Kontamination mit Reinkulturen der in der Tabelle aufgeführten Testorganismen. Nach 2wöchiger Lagerung bei 28°C und 60 bis 70% rel. Luftfeuchtigkeit wird die MHK bestimmt. MHK ist die niedrigste Konzentration an Wirkstoff, bei der keinerlei Bewuchs durch die verwendete Mikrobenart erfolgt; sie ist in der nachstehenden Tabelle 4 angegeben.

Tabelle 4

MHK Werte mg/l verschiedener 1-[Pyri(mi)dy1-(2)]-5-hydroxy-pyrazole auf Pilze

Testorganismen	1-[Pyri(mi)dy1-(2)]-5-hydroxy-pyrazole gemäß Beispiel									
	21	19	26	27	39	40	41	35	31	36
<i>Alternaria tenuis</i>	5	50	25	50	20	20	20	35	50	10
<i>Aspergillus niger</i>	2	10	50	20	50	50	50	20	50	20
<i>Aureobasidium pullulans</i>	35	50	20	20	10	35	35	50	35	20
<i>Chaetomium globosum</i>	5	2	20	50	50	20	20	50	50	50
<i>Cladosporium cladosporioides</i>	10	5	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Cladosporium herbarum</i>	—	—	50	50	50	15	15	50	35	35
<i>Lentinus tigrinus</i>	1	2	75	50	75	100	100	50	50	50
<i>Penicillium glaucum</i>	2	20	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Penicillium breviante</i>	—	—	50	100	50	20	20	—	20	20
<i>Sclerophoma pityophila</i>	7,5	2	50	5	20	35	35	20	75	10
<i>Trichoderma viride</i>	200	200	50	75	50	50	50	100	100	50

Beispiel B

Fungizide Wirkung in Anstrichmitteln

Die fungizide Wirkung in Anstrichmitteln wird durch Prüfung der Schimmelfestigkeit der mit den Anstrichmitteln erhaltenen Anstriche bestimmt.

Die Prüfung wird in Anlehnung an den Report 219 der Defense Standards Laboratories Maribyrnong/Australien wie folgt durchgeführt:

Das zu prüfende Anstrichmittel wird beidseitig auf eine geeignete Unterlage gestrichen.

Um praxisnahe Ergebnisse zu erhalten wird ein Teil der Prüflinge vor dem Test auf Schimmelfestigkeit mit einem warmen Frischluftstrom behandelt (7 Tage; 40°C).

Die so vorbereiteten Prüflinge werden auf einen Agar-Nährboden gelegt. Prüfling und Nährboden werden mit Pilzsporen kontaminiert. Nach 1- bis 3wöchiger Lagerung bei $29 \pm 1^\circ\text{C}$ und 80 bis 90% rel. Luftfeuchte wird abgemustert. Der Anstrich ist dauerhaft schimmelfest, wenn der Prüfling pilzfrei bleibt oder höchstens einen geringen Randbefall erkennen läßt.

Zur Kontamination werden Pilzsporen folgender neun Schimmelpilze verwendet, die als Anstrichzerstörer bekannt sind oder häufig auf Anstrichen angetroffen werden:

1. *Alternaria tenuis*
2. *Aspergillus flavus*
3. *Aspergillus niger*
4. *Aspergillus ustus*
5. *Cladosporium herbarum*
6. *Paecilomyces variotii*
7. *Penicillium citrinum*
8. *Aureobasidium pullulans*
9. *Stachybotrys atra* Corda

In Proben einer handelsüblichen Dispersionsfarbe auf Polyvinylacetatbasis wurden 0 bis 2 Gew.-%, bezogen auf den Gesamtfeststoffgehalt der Farbe, der auf ihre fungizide Wirksamkeit zu prüfenden Verbindung eingearbeitet. Bei diesem Test lieferten bereits die Proben, die nur 0,3 Gew.-%, bezogen auf Gesamtfeststoffgehalt der Farbe, des in Beispiel 19 beschriebenen 1-(Pyridyl-2-)-4-ethyl-5-hydroxy-pyrazols enthielten, dauerhaft schimmelfeste Anstriche.

Beispiel C

Wirkung erfindungsgemäß fungizid ausgerüsteter Kunststoffe gegen Mikroorganismen

Die Bestimmung der Wirkung, die die erfindungsgemäß fungizid ausgerüsteten Kunststoffe gegen Mikroorganismen (verschiedene Pilzgattungen) aufweisen, wurde gemäß der Schweizer Prüfnorm SNV No. 195 921 (von 1976; "Prüfung der antimykotischen Wirkung von ausgerüsteten Textilien und anderen Materialien mit Hilfe des Agardiffusionstestes") vorgenommen.

Für die Bestimmung wurden Prüfkörper (Scheiben; Durchmesser: 3 cm; Dicke je nach zu prüfendem Kunststoff: 250 µm bis 5 mm) der fungizid ausgerüsteten Kunststoffe und — zur Kontrolle — der entsprechenden nicht ausgerüsteten Kunststoffe auf 2-Schicht Nähragarplatten gelegt, die mit Sporen oder Hyphen des jeweiligen Testorganismus beimpft worden waren. Die Platten wurden 4 Wochen bei $29 \pm 1^\circ\text{C}$ bebrütet. Anschließend wurde der Pilzbewuchs auf den Prüfkörpern und in der Kontaktzone unter den Prüfkörpern visuell bestimmt und, sofern sich eine Hemmzone unter den Prüfkörpern ausgebildet hatte, die Größe dieser Hemmzone durch Messung bestimmt.

Als Hemmzone wird die pilzfrie Zone bezeichnet, die nach folgender Formel berechnet wird:

$$H = \frac{D-d}{2},$$

in der

H = Hemmzone [mm]

D = Gesamtdurchmesser von Prüfkörper und Hemmzone [mm];

d = Durchmesser des Prüfkörpers [mm]

bedeuten.

In der nachstehenden Tabelle 5 sind die bei der Auswertung der Versuche erhaltenen Ergebnisse, Pilzbewuchs und Größe der Hemmzone, angegeben, die bei Verwendung der in der Tabelle angegebenen Verbindungen in den ebenfalls in der Tabelle angegebenen Mengen in den ebenfalls in der Tabelle angegebenen Kunststoffen erhalten wurden.

Tabelle 5

Wirkung der fungizid ausgerüsteten Kunststoffe gegen verschiedene Testorganismen

als Fungizid verwendete Verbindung gemäß Beispiel	angewendete Menge (g/100 g Kunststoff)	(a) H/PB	(b) H/PB	(c) H/PB	(d) H/PB	(e) H/PB	(f) H/PB	
47	1,0/Polyvinylchlorid	0/ mittel	0/ schwach	0/ schwach	0/ schwach	0-6 kein	> 25 kein	10
19	1,0/Polyvinylchlorid	20-25/ kein	> 25/ kein	> 25/ kein	0/ schwach	12-15/ kein	8-11/ kein	
18	1,0/Polyvinylchlorid	0/ schwach	> 25/ kein	> 25/ kein	0/ schwach	15-18/ kein	6-9/ kein	15
27	0,5/Polyvinylchlorid	3-5/ kein	1-2/ kein	1-2/ kein	0/ mittel	1-3/ kein	8-10/ kein	
Kontrolle	0/Polyvinylchlorid	0/ voll	0/ voll	0/ voll	0/ voll	0/ voll	0/ voll	
19	0,15/Polyurethan	4-6/ kein	2-4/ kein	0-1/ kein	10-12/ kein	8-10/ kein	15-20/ kein	20
Kontrolle	0/Polyurethan	0/ voll	0/ voll	0/ voll	0/ voll	0/ voll	0/ voll	

Verwendete Testorganismen:

(a) *Aspergillus niger*(b) *Aspergillus terreus*(c) *Chaetomium globosum*(d) *Trichoderma viride*(e) *Cladosporium herbarium*(f) *Streptovorticium reticulum*

Bedeutung der verwendeten Abkürzungen:

H = Hemmzone [mm]

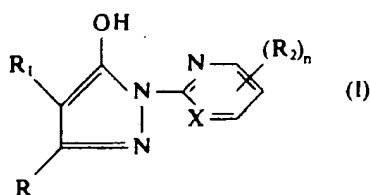
PB = Pilzbewuchs (4 Benotungen: kein, schwach, mittel, voll)

Polyvinylchlorid = Pasten-PVC (Emulsions-PVC)

Polyurethan = Polyester-Polyurethan (Bayflex®)

Patentansprüche

1. Verwendung von 1-[Pyri(mi)dy]-(2)-5-hydroxy-pyrazolen der Formel



in der

R für Wasserstoff, oder eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Aralkyl- oder Alkoxygruppe steht,

R₁ Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Aralkoxy-, Aralkylmercapto-, Aryloxy-, Arylmercapto-, Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe steht, oder R₁ zusammen mit R einen zweiwertigen, 3 bis 6 C-Atome in der Kette aufweisenden Alk(en)ylen-Rest bildet,R₂ für Halogen, Nitrio, Cyan oder eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe steht,n Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet, wobei R₂ für gleiche oder verschiedene Reste stehen kann, wenn n 2 oder 3 ist und

X für CH oder N steht,

als Mikrobizide zum Schutz technischer Materialien.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1 von solchen 1-[Pyri(mi)dy]-(2)-5-hydroxy-pyrazolen der Formel (I), in der

X die unter Formel (I) angegebene Bedeutung hat,

n Null ist und

R für Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl und

R₁ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Alkoxy, Aralkylmercapto oder Alkoxycarbonyl stehen.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 von solchen 1-[Pyri(mi)dy]l-(2)]-5-hydroxy-pyrazolen der Formel (I), in der

X die unter Formel (I) angegebene Bedeutung hat, n Null ist und

R für Wasserstoff, C₆–C₁₂-Alkyl oder Benzyl und

R₁ für Wasserstoff, C₁–C₈-Alkyl, C₅–C₇-Cycloalkyl, C₁–C₆-Alkoxy, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C₁–C₆-Alkoxycarbonyl oder Benzylmercapto stehen

4. Verwendung gemäß Anspruch 1 von solchen 1-[Pyri(mi)dy]l-(2)]-5-hydroxy-pyrazolen der Formel (I), in der

X für CH steht,

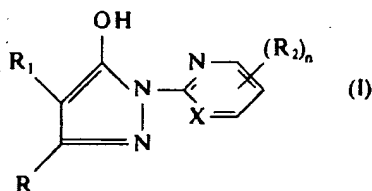
n Null ist und

R Wasserstoff und

R₁, C₁–C₄-Alkyl, Benzyl, Chlorbenzyl oder Ethoxycarbonyl stehen.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die technischen Materialien Anstrichmittel, Kunststoffe oder Kunststoffartikel sind.

6. Mikrobizide Mittel für den Materialschutz enthaltend als Wirkstoffe 1-[Pyri(mi)dy]l-(2)]-5-hydroxy-pyrazolen der Formel



in der

R für Wasserstoff, oder eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Aralkyl- oder Alkoxygruppe steht,

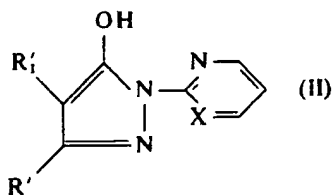
R₁ Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Aralkoxy-, Aralkylmercapto-, Aryloxy-, Arylmercapto-, Alkoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe steht, oder R₁ zusammen mit R einen zweiwertigen, 3 bis 6 C-Atome in der Kette aufweisenden Alk(en)ylen-Rest bilden,

R₂ für Halogen, Nitro, Cyan oder eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe steht,

n Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet, wobei R₂ für gleiche oder verschiedene Reste stehen kann, wenn n 2 oder 3 ist und

X für CH oder N steht

7. 1-[Pyri(mi)dy]l-(2)]-5-hydroxy-pyrazole der Formel



in der

X für CH oder N steht,

R' für Wasserstoff, oder eine gegebenenfalls substituierte C₆–C₁₀-Alkyl-, Aralkyl- oder Alkoxygruppe steht,

R₁' Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte C₆–C₁₂-Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Aralkoxy-, Aralkylmercapto-, Aryloxy-, Arylmercapto-, Alkoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe steht, oder R₁' zusammen mit R' einen zweiwertigen, 3 bis 6 C-Atome in der Kette aufweisenden Alk(en)ylen-Rest bildet,

mit der Maßgabe, daß R' und R₁' nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen.

8. 1-[Pyri(mi)dy]l-(2)]-5-hydroxy-pyrazole nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel (II)

R' für Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte C₆–C₁₀-Alkyl, Benzyl oder C₁–C₄-Alkoxygruppe und

R₁' für Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte C₆–C₁₂-Alkyl, Cycloalkyl, Benzyl, C₁–C₄-Alkoxy, C₁–C₄-Alkylmercapto-, Benzyloxy, Benzylmercapto-, Phenoxy-, Phenylmercapto-, C₁–C₄-Alkoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe stehen.